

氏 名	末廣 浩一	
学 位 の 種 類	博士 (医 学)	
学 位 記 番 号	第 6009 号	
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 24 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項	
学 位 論 文 名	Relationship between Noradrenaline Release in the Locus Coeruleus and Antiallodynic Efficacy of Analgesics in Rats with Painful Diabetic Neuropathy (糖尿病性神経障害モデルラットにおける青斑核でのノルアドレナリン濃度変化とアロディニア抑制効果の関係)	
論文審査委員	主 査 西川 精宣 教授 副 査 仲谷 達也 教授	副 査 井上 幸紀 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】神経障害性疼痛モデルにおいて、青斑核を起始部とする下行性疼痛抑制系が抑制をうけることが示唆されている。しかしこれまで糖尿病性神経障害モデル動物において、青斑核におけるノルアドレナリン (NA) 濃度の変化と薬物効果の相関関係は明らかにされていない。本研究ではマイクロダイアライシス法を使用することにより、糖尿病性神経障害モデルラットにおける青斑核での NA 濃度変化とモルヒネ、トラマドール、クロミプラミンのアロディニア抑制効果との相関関係の検討を行った。

【対象】6 週齢、雌、体重 180~230g の Sprague-Dawley 系ラットを対象とした。

【方法】ストレプトゾシン 60mg/kg を投与し、糖尿病性神経障害モデルラットを作成した。ストレプトゾシン投与 4 週間後にマイクロダイアライシスプローブを青斑核に埋め込んだ。プローブ埋め込みから 72~96 時間後に実験を開始した。まず青斑核に灌流液を流し、灌流液中の NA の基礎値を計測した。次に薬物 (モルヒネ群、モルヒネ+ナロキソン群、トラマドール群、トラマドール+ナロキソン群、クロミプラミン群) を投与し、投与開始から 20、40、60、80 分後の青斑核での NA 濃度変化とアロディニア抑制効果との相関関係を検討した。

【結果】青斑核における NA 濃度上昇はモルヒネ群と比較して、トラマドール群、クロミプラミン群において有意に高かった。ナロキソン投与は NA 濃度に有意な変化を与えなかった。モルヒネ群では NA 濃度変化とアロディニア抑制効果に相関はみられなかったが、トラマドール群、クロミプラミン群では両者に有意な相関関係がみられ、クロミプラミン群の方がより相関が強かった。

【結論】本研究結果により、青斑核における NA 濃度上昇とトラマドール、クロミプラミンの効果には有意な相関関係がみられ、糖尿病性神経障害モデルラットにおいて下行性疼痛抑制系が重要な役割を持つことが判明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経障害性疼痛モデルにおいて、青斑核を起始部とする下行性疼痛抑制系が抑制をうけることが示唆されている。しかしこれまで糖尿病性神経障害モデル動物において、青斑核におけるノルアドレナリン (NA) 濃度の変化と薬物効果の相関関係は明らかにされていない。本研究ではマイクロダイアライシス法を使用することにより、糖尿病性神経障害モデルラットにおける青斑核での NA 濃度変化とモルヒネ、トラマドール、クロミプラミンのアロディニア抑制効果との相関関係の検討を行った。

6 週齢、雌、体重 180~230g の Sprague-Dawley 系ラットを対象とした。

ストレプトゾシン 60mg/kg を投与し、糖尿病性神経障害モデルラットを作成した。ストレプトゾシン投与 4 週間後にマイクロダイアライシスプローブを青斑核に埋め込んだ。プローブ埋め込みから 72~96 時間後に実験を開始した。まず青斑核に灌流液を流し、灌流液中の NA の基礎値を計測した。

次に薬物（モルヒネ群、モルヒネ+ナロキソン群、トラマドール群、トラマドール+ナロキソン群、クロミプラミン群）を投与し、投与開始から 20、40、60、80 分後の青斑核での NA 濃度変化とアロディニア抑制効果との相関関係を検討した。

その結果、青斑核における NA 濃度上昇はモルヒネ群と比較して、トラマドール群、クロミプラミン群において有意に高かった。ナロキソン投与は NA 濃度に有意な変化を与えなかった。モルヒネ群では NA 濃度変化とアロディニア抑制効果に相関はみられなかったが、トラマドール群、クロミプラミン群では両者に有意な相関関係がみられ、クロミプラミン群の方がより相関が強かった。

これらの結果により、青斑核における NA 濃度上昇とトラマドール、クロミプラミンの効果には有意な相関関係がみられ、糖尿病性神経障害モデルラットにおいて下行性疼痛抑制系が重要な役割を持つことが判明した。

以上のことから、本研究は糖尿病性神経障害モデルにおける青斑核でのノルアドレナリン動態と各種鎮痛薬のアロディニア抑制効果との関係について明らかにしたものであり、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。